

ARTIFICIAL SKIN

Publication number: JP4135565 (A)
Publication date: 1992-05-11
Inventor(s): KOIDE MIKIO; KONISHI ATSUSHI; IKEGAMI KAZUHITO +
Applicant(s): TERUMO CORP +
Classification:
- international: **A61L15/16; A61L27/00; A61L27/60; A61L15/16; A61L27/00;** (IPC1-7): A61L15/16;
A61L27/00
- European: A61L27/60
Application number: JP19900256824 19900928
Priority number(s): JP19900256824 19900928

Abstract of **JP 4135565 (A)**

PURPOSE:To accelerate the treatment of a wound by forming the above artificial skin of a specific wound contact layer and a specific supporting layer superposed thereon. **CONSTITUTION:**This artificial skin consists of the wound contact layer and the supporting layer superposed thereon. The wound contact layer consists of a matrix consisting of fibered collagen and denatured collagen contg. 0 to 80wt.% helix. The supporting layer consists of a porous membrane of polyolefin and the porous membrane is imparted with hydrophilicity. The impartation of the hydrophilicity to the porous membrane is executed by coating the surface of the membrane with a hydrophilic polymer by chemical bonding. The hydrophilic polymer includes, for example, polymethoxy ethyl acrylate, polydimethyl acrylamide, methoxy acrylate copolymer, and dimethyl acrylamide copolymer. The porous membrane has preferably 0.01 to 1.0µm pore size and 20 to 500g/m².24hr moisture vapor transmission rate. The wound part is treated in an early period in this way.

.....
Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

⑫ 公開特許公報(A) 平4-135565

⑤Int. Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

④公開 平成4年(1992)5月11日

A 61 L 27/00
15/16

C

7038-4C

6779-4C A 61 L 15/01

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全5頁)

⑭発明の名称 人工皮膚

⑰特 願 平2-256824

⑱出 願 平2(1990)9月28日

⑲発 明 者 小 出 幹 夫 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地 テルモ株式会社
内⑲発 明 者 小 西 淳 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地 テルモ株式会社
内⑲発 明 者 池 上 和 仁 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地 テルモ株式会社
内

⑳出 願 人 テルモ株式会社 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号

㉑代 理 人 弁理士 高木 千嘉 外1名

明 細 書

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、新規な人工皮膚に関するものである。

本発明の人工皮膚は、創傷、熱傷などにより皮膚が損傷を受けた際に、皮膚損傷面に適用され、創傷を保護するとともに組織修復機能をもった細胞をその中に侵入させ、創傷の治癒を促進するものである。

〔従来の技術〕

熱傷、採皮創および外傷性皮膚欠損創、褥瘡等の疾患ないし創傷による患部を保護し、治癒を促進する目的のために、患部に一時的に適応される創傷被覆材として、従来ガーゼ、脱脂綿等が用いられていたが、これは細菌感染防止性が低く、かつ滲出液をすみやかに吸収するために創面が乾燥してしまい取りはずす際に痛み、出血等を伴うものであった。また、軟膏等を併用することも行なわれているが、この場合には逆に滲出液の吸収が不十分で創面が過度に湿った状態となってしまうものであった。

1. 発明の名称 人 工 皮 膚

2. 特許請求の範囲

1) 創傷部接触層とその上に重層された支持層とからなり、前記創傷部接触層は、線維化コラーゲンとヘリックス含量が0～80重量%である変性コラーゲンとからなるマトリックスとからなり、前記支持層はポリオレフィンの多孔質膜とからなり、前記多孔質膜は親水化されていることを特徴とする創傷被覆材。

2) 創傷部接触層とその上に重層された支持層とからなり、前記創傷部接触層は、線維化コラーゲンとヘリックス含量が0～80重量%である変性コラーゲンとからなるマトリックスとからなり、前記支持層はハロゲン化ポリオレフィンの多孔質膜とからなり、前記多孔質膜は親水化されていることを特徴とする創傷被覆材。

3) 前記多孔質膜が弾性多孔質膜である請求項1または2に記載の創傷被覆材。

また、これらに代るものとしては、特に創面が広範囲にわたる場合に適用されるものとして、シリコン製ガーゼ、シリコンゴム製およびペロア状の表面構造を有するナイロン、テフロンなどの合成繊維シート等の人工材料の被覆膜や、凍結乾燥豚皮、キチン不織布、コラーゲン膜、ポリアミノ酸スポンジ、ムコ多糖類複合コラーゲン膜等の生体由来材料の被覆膜も知られている。しかしながらこれらのうち人工被覆膜は患部との密着性、水蒸気透過性、ひび割れなどの点で種々の問題を残すものであり、一方生体由来材料の被覆膜は生体適合性などの特徴を有するが、その多くは抗原性を有し、また細菌感染、滲出液による劣化などの欠点を持ち、さらに原料が入手しにくい等の問題があった。さらに最近では、コラーゲン処理したナイロンメッシュとシリコン膜からなる複合膜が開発され、実用化されており、創面によく密着し、適度な水分透過性を有するが、側面に固着し、肉芽組織が被覆膜中に入り込むという欠点があった。

記多孔質膜は親水化されていることを特徴とする創傷被覆材。

2) 創傷部接触層とその上に重層された支持層とからなり、前記創傷部接触層は、線維化コラーゲンとヘリックス含量が0～80重量%である変性コラーゲンとからなるマトリックスとからなり、前記支持層はハロゲン化ポリオレフィンの多孔質膜とからなり、前記多孔質膜は親水化されていることを特徴とする創傷被覆材。

3) 前記多孔質膜が弾性多孔質膜である1項に記載の創傷被覆材。

本発明の人工皮膚は、上記のように、創傷部接触層および親水化多孔質層の2層とからなる。

創傷部接触層は、創面部を直接覆ってこれを柔らかに保護し、痛みを抑え、適度の水分を与え、細菌汚染を防止する。さらに創傷部接触層は創面部に適用された際に極めて初期にマクロファージや好中球他の炎症性の細胞が浸潤した後、早期に線維芽細胞と毛細血管系がびまん性に侵入し、その結果真皮様の結合組織が構築され創傷の治癒が

〔発明が解決しようとする課題〕

従来の創傷被覆材は上述したように、それぞれ難点を有しているもので、熱傷等により皮膚組織が損失した場合の患部に対する処置としては、自家移植が現在最善の方法とされている。しかしながら皮膚欠損部が広範囲にわたる場合等においては非常に困難であり、適用可能であっても長期間にわたって幾度となく移植を繰り返す必要がある。

そこで自家移植に代わって患部を一時的または永続的に被覆して細菌感染及び体液の流出を防止し、かつ組織細胞を増殖して組織の修復を促進するような創傷被覆材の開発が望まれている。

〔課題を解決するための手段〕

上記目的は下記の構成を有する本発明の人工皮膚によって達成される。

1) 創傷部接触層とその上に重層された支持層とからなり、前記創傷部接触層は、線維化コラーゲンとヘリックス含量が0～80重量%である変性コラーゲンとからなるマトリックスとからなり、前記支持層はポリオレフィンの多孔質膜とからなり、前

促進される。創傷部接触層の真上には、周囲健康表皮が伸展増殖し、最終的にはその上の支持層はこれにより分界・排除される。創傷部接触層を構成する材料としては、線維化コラーゲンとヘリックス含量が0～80%好ましくは0～50%より好ましくは30～50%である変性コラーゲンが好適である。

多孔質膜はポリエチレン、ポリプロピレンのようなポリオレフィンまたはポリフッ化ビニリデン、ポリ塩化ビニリデン、塩素化ポリエチレンのようなハロゲン化ポリオレフィンで形成される。

前記多孔質膜の親水化は該膜の表面を化学的結合により親水性ポリマーで被覆することによって行なわれる。親水性ポリマーは、親水性のポリマーであれば特に限定はないが、好ましい例としてはポリメトキシエチルアクリレート、ポリジメチルアクリルアミド、メトキシアクリル酸エステル共重合体、ジメチルアクリルアミド共重合体があげられる。

多孔質膜は孔径0.01～1.0 μ m、水蒸気透過率

(JIS規格)は $20\sim 5000\text{ g/m}^2\cdot 24\text{hr}$ であることが好ましい。

本発明に用いられる弾性を付与した多孔質膜は、多孔質膜にアクリル酸エステルをグラフト重合させて弾性を付与した多孔質膜であることが好ましく、弾性体を有する高分子が高分子反応あるいはビニルモノマーをグラフト重合できるものであれば、特に限定されないが、アクリル酸エチルあるいはアクリル酸 *n*-ブチルをグラフト重合するのが望ましい。創傷被覆材として使用するには、グラフト重合した多孔質膜の孔径が $0.01\sim 1.0\mu\text{m}$ 、水蒸気透過率 $200\sim 5000\text{ g/m}^2\cdot 24\text{hr}$ の範囲にあるものがよい。

〔作 用〕

本発明の人工皮膚は例えば次のようにして製造される。

まずポリプロピレン粉末に所定量の流動パラフィン及び結晶核形成剤を加えて熔融混練しベレット化する。このベレットを $150\sim 200^\circ\text{C}$ で熔融し、Tダイス付の押出機により押出し、冷却固

好適な加熱変性処理は 60°C で30分処理であり、この処理を行なうと変性コラーゲンのヘリックス含量は約40%である。またコラーゲンを線維化するためには、例えばコラーゲン溶液をりん酸緩衝液のような平衡塩溶液と混合して、 37°C において4時間インキュベートする。

コラーゲン・変性コラーゲンマトリックスは上記で調製した線維化したコラーゲン溶液と変性コラーゲン溶液を混合して、凍結乾燥して得ることができる。この際上記の混合溶液をスチレン容器に流し込み、更に親水処理したポリプロピレン製の多孔質膜をのせ、凍結乾燥すると多孔質膜がラミネートしたコラーゲン・変性コラーゲンのマトリックスが得られる。

最後に真空下で 110°C で4時間熱脱水架橋を施して所望の人工皮膚を得ることができる。

〔実施例〕

以下、本発明の実施例を図面を参照して具体的に説明する。

多孔質膜の作製 (1)

定化してフィルムにし、該フィルム中の流動パラフィンの抽出を行い、 135°C 程度の空気中で約2分間熱処理を行ない、ポリプロピレン製の多孔質膜を得る。該膜にメトキシエチルアクリレートをプラズマ開始表面グラフト重合し、親水化処理したポリプロピレン製の多孔質膜を得る。同様な方法でジメチルアクリルアミドで親水処理したポリプロピレン製の多孔質膜を得ることができる。これらの膜の水分透過試験の結果を第1図に示した。まずシャーレ内のスポンジに蒸留水を十分含ませた後、その表面に被覆材を載せ、その上に8枚のガーゼを重ねた。ついでシャーレの蓋と重し(約5g)で圧迫の後、これを室温に放置し、経時的に精秤して測定した(小原一則, 基礎と臨床16(2) 617(1982))。

人工皮膚を作製するに際し、変性コラーゲンはコラーゲン溶液を加熱することにより熱変性させ、変性処理する。コラーゲンの熱変性は 37°C 前後を境として起こるので、 $40\sim 100^\circ\text{C}$ の範囲で変性させるが、好ましくは $60^\circ\text{C}\sim 100^\circ\text{C}$ で変性させる。

メルトフローインデックスが80及び0.3のポリプロピレン混合物(混合重量比100:40)100重量部当り、400重量部の流動パラフィン(平均分子量324)及び0.3重量部の結晶核形成剤としての1,3,2,4-ビス(p-エチルベンジリデン)ソルビトールを二軸型押出機により熔融混練し、ベレット化した。このベレットを上記二軸型押出機を用いて $150\sim 200^\circ\text{C}$ で熔融し、スリット 0.6mm のTダイより空気中に押出しフィルム状にし、このフィルム状物をTダイ直下に置かれたガイドローラーによって冷却固定化液中に導き冷却固定化した後巻取る。この巻取ったフィルム状物を一定寸法に切断し、縦横両方向を固定し、1,1,2-トリクロロ-1,2,2-トリフルオロエタン中に10分間計4回浸漬して、フィルム状物中の流動パラフィンの抽出を行う。次いで、 135°C の空気中で2分間熱処理を行って、孔径 $0.6\mu\text{m}$ 、膜厚 $140\mu\text{m}$ のポリプロピレン製多孔質膜を得た。

多孔質膜の作製 (2)

ポリフッ化ビニリデン粉末(三菱油化株)製

Kynar K 301 18重量部をアセトン73.8重量部及びジメチルホルムアミド8.2重量部に溶解してなる溶液を、ポリエチレンテレフタレートフィルム上にキャストした後、1,1,2-トリクロロトリフルオロエタン浴中に5分間浸漬し、乾燥して平均孔径 $0.45\mu\text{m}$ 、膜厚 $135\mu\text{m}$ のポリフッ化ビニリデン多孔質を得た。

弾性多孔質膜の作製 (3)

上記(1)で得られた膜にアクリル酸エチルをプラズマ開始表面グラフト重合し、弾性を付与したポリプロピレン製の多孔質膜を得た。

即ち、PP膜に0.1Torr、15秒アルゴンプラズマを照射した後、アクリル酸エチル雰囲気中で(25℃、4Torr)、30分グラフト重合を行なった。得られたアクリル酸エチルグラフト化PP膜は破断伸度が約200%であり、手足の関節等の屈伸部で使用しても破断しないものであった。

弾性多孔質膜の作製 (4)

上記(2)で得られた膜にアクリル酸エチルをプラズマ開始表面グラフト重合し、弾性を付与した

た $0.3\sim 0.4(\text{v/v})\%$ のアテロコラーゲン溶液を凍結乾燥し、再び無菌の蒸留水に $3.3(\text{v/v})\%$ となるよう再溶解し、これを60℃の恒温槽内に30分間放置して熱変性を生ぜしめ変性アテロコラーゲン

(HAC)溶液とした。このHAC溶液を37℃の温度下で $0.45\mu\text{m}$ の直径の空孔を持つフィルターを通して、濾過滅菌した後、上述の $2(\text{v/v})\%$ のFC溶液に、 $\text{HAC}/\text{FC} + \text{HAC} = 0.1$ となるように混合し、攪拌して線維化アテロコラーゲン・変性アテロコラーゲン(FC・HAC)混合溶液を得た。

人工皮膚の作製

上記のFC・HAC混合溶液をステンレスパッドに注入し、さらに上記(5)で作製した親水処理した多孔質膜(支持層)をゆっくりのせると、溶液の上に浮いた。この状態で -30°C 以下に急速冷却して十分凍結させた後、 $-40^\circ\text{C}/0.1$ トール未満の真空下で凍結乾燥させることにより、FC・HAC層(創傷接触層)は上部層と密着した状態の多孔体のマトリックスとなり、さらに 0.05 トー

ポリフッ化ビニリデン多孔質膜を得た。

親水処理した多孔質膜の作製 (5)

上記(1)～(4)で得られた膜にメトキシエチルアクリレートをプラズマ開始表面グラフト重合し、親水処理した多孔質膜を得た。

線維化アテロコラーゲン・変性アテロコラーゲン混合溶液の調製

アテロコラーゲン(高研製)を4℃の温度下で $\text{pH}3.0$ の希塩酸に溶解して $0.3\sim 0.4(\text{v/v})\%$ に調製した。この溶液を $0.8\mu\text{m}$ 及び $0.2\mu\text{m}$ の直径の空孔を持つ2種のフィルターに順次通して濾過滅菌した後、4℃に維持しつつ攪拌しながら $\text{pH}7.4$ のりん酸緩衝液を加え、最終濃度が $0.1\sim 0.15(\text{v/v})\%$ アテロコラーゲン(30mMりん酸2ナトリウム、100mM塩化ナトリウム)であるコラーゲン溶液とした。ついで37℃の恒温槽内に4時間放置し、線維化アテロコラーゲン(FC)溶液を調整した。そして、このFC溶液を無菌条件下で遠心操作による濃縮を行ない、濃度を $2(\text{v/v})\%$ に調整した。一方、上述のフィルターを順次通過させ

ル未満の真空下で1時間真空にし、110℃に温度を上げて2時間真空に保ち、その後温度を室温まで下げることにより、本発明の人工皮膚を作製した。

〔発明の効果〕

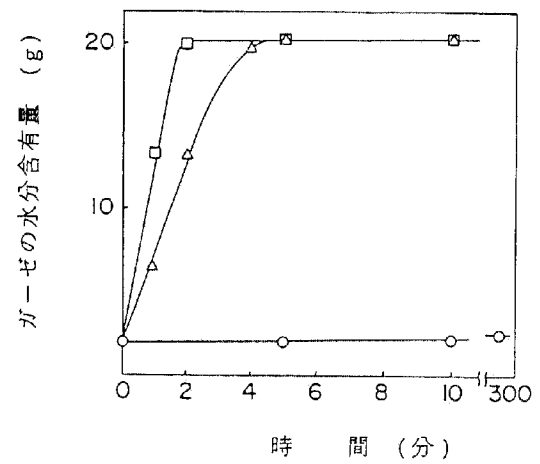
本発明の人工皮膚は、細胞侵入性材料により形成された創傷接触層と、空気や水蒸気は透過するが細菌の侵入を防ぐことができる支持層とからなり、上層部の支持層の下に表皮細胞が生育しても、創傷接触層に侵入した生体細胞の増殖が進行し、上層部の支持層には生体細胞が侵入せず、更に剥離可能に密着されているため、自然に上部層が創傷接触層より分離し、早期に創傷部位を治癒させることができる。更に、上層部は創傷接触層による組織治癒の間、創傷面を保護し、創傷部を柔らかく保護し、細菌の感染を防止する。この人工皮膚は、創傷、熱傷等を含むあらゆる真皮成分の欠損部位に使用することができる。よって、本発明の人工皮膚を適用した場合には、多くの形成・整形その他の外科的手段・手法に適合し、それらの

いかなる場合においても自然の皮膚に近いきれいな治癒状態を得ることができる。

4. 図面の簡単な説明

第1図は被覆材に重ねたガーゼの水分含有量の経時変化を示す。

- ：ポリプロピレン多孔質膜
- △：ポリメトキシエチルアクリレートをグラフト重合したポリプロピレン多孔質膜
- ：ポリジメチルアクリルアミドをグラフト重合したポリプロピレン多孔質膜



特許出願人 テルモ株式会社

代理人 弁理士 高木千

(外1名)

第 1 図